

УДК 616-053.2+615;616-085+661.185  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.11

**Ю.І. Чернявська, В.І. Похилько,  
З.І. Россоха, С.М. Цвіренко,  
Н.І. Гасюк**

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ  
СУРФАКТАНТ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ  
ПРИ COVID-19- ІНДУКОВАНОМУ  
РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ  
У ДІТЕЙ**

Полтавський державний медичний університет  
(м. Полтава, Україна)

**Резюме.** У світі від пандемії COVID-19 померли майже 6,5 мільйонів людей. Поліпшення виживання дітей залежить від постійного надання базових медичних послуг жінкам і дітям у всьому світі. Світове наукове співтовариство має розпочати більше наукових клінічних досліджень і отримати більше даних, щоб визначити вплив COVID-19 на здоров'я та смертність дітей, а також переконатися, що діти та підлітки не помирають від подій, яким можна запобігти.

Такі тенденції поширення захворюваності та смертності від COVID-19 вимагають якнайшвидшого між-дисциплінарного підходу для подальшого стримування поширення хвороби та запобігання ускладнень з метою покращення якості життя. Недостатньо вивчені молекулярні зміни морфобіології легень внаслідок дії COVID-19 ускладнюють його клінічне лікування. Поглиблене вивчення генетичних механізмів патогенетичних розладів, спричинених вірусом, може допомогти у розробці нових методів лікування, зокрема використання препаратів сурфактантів як компонента базисної терапії. Нещодавно стало відомо, що ураження легень, асоційоване з COVID-19, характеризується типовими для РДС патофізіологічними змінами. Дифузне альвеолярне пошкодження виникає внаслідок набряку інтерстицію, утворення гіалінових мембран, а також проліферації фібробластів на етапі відновлення. Коли COVID-19 вражає легені, синтез сурфактанту порушується, оскільки вірусні білки пригнічують експресію регуляторних генів. Зміни під час процесу репарації також призводять до втрати функції сурфактанту. Замісна терапія сурфактантом може бути альтернативою в лікуванні пацієнтів із COVID-19-асоційованим ураженням легень - існує ряд досліджень, які доводять ефективність такої терапії при інших інфекціях. Особливо небезпечним COVID-19 може бути для дітей із хронічними захворюваннями легень, вродженими вадами розвитку, раніше не діагностованими генетичними дефектами в системі продукції сурфактанту. Своєчасне застосування замісної терапії сурфактантом може запобігти одному з найстрашніших ускладнень ШВЛ – синдрому витоку повітря.

**Ключові слова:** COVID-19; діти; РДС, спричинений COVID-19; дисфункція сурфактанту; замісна терапія сурфактантом.

30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила спалах COVID-19 «надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я міжнародного значення», а 11 березня 2020 року — пандемією. Станом на серпень 2022 року в усьому світі від пандемії COVID-19 померло майже 6,5 мільйонів людей [1]. У 2022 році під час зимового спалаху «Омікрон» зареєстровано різке зростання випадків COVID-19 серед дітей. За даними бази даних MPIDR COVERAGE захворюваність пацієнтів віком до 20 років становила 0,4 % (понад 17200, 53 % -10–19 років, 47 % – 0–9 років [2,3].

Поліпшення виживання дітей залежить від постійного надання базових медичних послуг жінкам і дітям у всьому світі. Хоча повною мірою тягар COVID-19 не враховується через його вплив на економічну ситуацію, мобільність та охорону здоров'я дітей. Сьогодні спалах COVID-19 може завдати шкоди системі невідкладних та рятувальних заходів, тому зростає кількість смертей через причини, яким можна було б запобігти. Глобальна стратегія «Кожна жінка, кожна дитина» закликає не лише продовжувати всі необхідні медичні послуги та заходи, але й використовувати рішення, засновані на доказах, у критично важливих сферах медицини. Світове наукове співтовариство має розпочати більше наукових клінічних досліджень і отримати більше даних, щоб вивчити вплив COVID-19 на здоров'я та смертність малюків, а також переконатися, що діти та підлітки не

помирають від подій, яким можна запобігти.

Такі тенденції поширення захворюваності та смертності від COVID-19 вимагають якнайшвидшого міждисциплінарного підходу для подальшого стримування поширення захворювання та попередження ускладнень з метою покращення якості життя.

Після проникнення вірусу SARS-CoV-2 в легені він впливає на альвеоли таким чином, що викликає пошкодження системи синтезу сурфактанту. Дуже важливо відзначити, що інфекція може мати клінічні прояви дуже різного ступеня тяжкості: від легких або помірних (як «звичайна застуда») до дуже важких симптомів, таких як пневмонія, тахіпноє, важкий респіраторний дистрес і дихальний ацидоз. Досліджено, що важкі випадки патоморфологічно супроводжуються інтерстиціальними запальними змінами, вираженим виділенням цитокінів (так званий «шторм») та вогнищами пневмонії, що призводить до найгіршої ситуації – гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [4, 5]. Для лікування COVID-19 вже використовуються різні препарати, які мають протівірусну дію, і деякі клінічні дослідження, присвячені протівірусним препаратам у педіатричній популяції, вже завершені. Вакцинопрофілактика ефективна для захисту дорослих від контакту з вірусом SARS-CoV-2, але вона все ще недоступна для маленьких дітей.

Пандемія COVID-19 призвела до захворюва-

ності мільйонів пацієнтів із широким діапазоном клінічних проявів, від легких симптомів до важкого невиліковного ГРВІ, що може вимагати агресивних схем інвазивної штучної вентиляції легень і часто призводить до синдрому витоку повітря та смерті пацієнта [6]. Багато років офіційна медицина широко використовує препарати, що містять екзогенні сурфактанти, для профілактики та лікування неонатального РДС, але майже немає жодного дослідження, присвяченого лікуванню COVID-19 у дітей старшого віку з використанням цього методу. Недостатньо вивчені молекулярні зміни морфобіології легень внаслідок дії COVID-19 ускладнюють його клінічне лікування [7-10].

Морфологія вірусу SARS-CoV-2 добре вивчена, він має сферичну форму, а білок спайк (S) на поверхні його оболонки утворює яскраво виражені виступи, що на електронних мікрофотографіях виглядає як сонячна корона [11-14]. Протеїн S відповідає за взаємодію з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (ACE-2) в легенях і може використовувати її як спосіб проникнення всередину альвеолярних клітин. Доведено експресію ACE-2 практично у всіх внутрішніх органах людського організму – легенях, тонкому кишечнику, серці, печінці та нирках [15-18]. Дуже значна частина рецепторів ACE-2 знаходиться в альвеолярних клітинах типу II. Концентрація ACE-2 є вищою у чоловіків, ніж у жінок, і зростає з віком, що може пояснити структуру захворюваності на пневмонію COVID-19. Експресія ACE-2 неоднакова в осіб різних рас і призводить до відмінностей у схильності до інфікування і тяжкості перебігу захворювання [19-21].

Після інвазії COVID-19 розмножується в епітеліальних клітинах органів-мішеней, що призводить до цитопатичних змін і супутніх клінічних проявів. Альвеолоцити утворюють майже всю поверхню ацинусів і відіграють значну захисну роль. Вірус SARS-CoV-2 викликає патологічні зміни альвеолоцитів II, що призводить до зниження секреції легеневого сурфактанту і, окрім того, до порушення його функціональних властивостей (дисфункції). Відомо, що інфекція SARS-CoV-2 викликає гостру легеневу недостатність, уражаючи не лише білки сурфактанту, але й також гени, що регулюють їх синтез, такі як SP-D, SP-C і TTF1; регулятори тромбозу PLAT (тканинний активатор плазміногену) і EGR1 (фактор ранньої реакції росту 1), а також мітохондріальні гени NDUFA10, NDUFAF5 і SAMM50, що провокують мітохондріальну дисфункцію. Нещодавно стало відомо, що ураження легень, асоційоване з COVID-19, характеризується типовими для РДС патофізіологічними змінами. Дифузне альвеолярне пошкодження виникає внаслідок набряку інтерстицію, утворення гіалінових мембран, а також проліферації фібробластів на стадії відновлення [22-24]. Як уже зазначалося, коли COVID-19 уражає легені, синтез сурфактанту порушується, оскільки вірусні білки пригнічують експресію регуляторних генів [25-27]. Зміни в процесі репарації також призводять до втрати функції сурфактанту. У ході коагуляційного каскаду фібриноген може проникати в альвеолярний простір, після чого починається масивне утворення фібринових згустків, які знову ж

такі блокують секрецію легеневого сурфактанту, що призводить до колапсу альвеол.

Цитокіни важливі для ембріонального розвитку та відіграють вирішальну роль у захисті від інфекції та інших імунних реакцій, але вони мають деякі негативні наслідки, які призводять до небезпечних для життя захворювань. Надмірна секреція цитокінів викликає небезпечний синдром цитокінового шторму. Часті випадки ГРДС та поліорганної недостатності внаслідок COVID-19 зумовлені саме цитокіновим штормом. Останні дослідження показали, що тяжкохворі пацієнти з пневмонією COVID-19 мають високий рівень прозапальних цитокінів IL-6, IL-7, IL-10, IL-2, TNF- $\alpha$  [28].

Легеневий сурфактант на 10% складається з білків і на 90% з ліпідів, тобто речовини, що знижує поверхневий натяг і, таким чином, перешкоджає колапсу альвеол. Він також відіграє важливу роль у захисті легень від бактерій і вірусів. Легені починають виробляти сурфактант приблизно на 24 тижні вагітності і достатня його кількість присутня, починаючи з 35 тижня вагітності. Ліпідна частина містить 80% фосфоліпідів і 10% нейтральних ліпідів. Фосфатидилхолін (ФХ) є найважливішим фосфоліпідним компонентом і становить понад 70% від загальної кількості ліпідів. ФХ присутній як у ненасиченій (17%), так і в насиченій формах, особливо в дипальмітоїльованому вигляді. Фосфатидилгліцерин також відіграє певну роль у зниженні поверхневого натягу в альвеолах [29].

Сурфактантні білки А, В, С і D є спеціалізованими білками, які складають приблизно 5% легеневого сурфактанту. Поверхнево-активний протеїн В (SP-B) і С (SP-C) в основному беруть участь у запобіганні колапсу альвеол, тоді як поверхнево-активний білок А (SP-A) і D (SP-D) відіграє важливу роль в імунному захисті легень. ABCA3 є білком, який транспортує сурфактант в альвеолоцитах типу II. Фактор транскрипції щитоподібної залози (TTF1) — це білок, який активує гени, пов'язані з виробництвом сурфактанту. Проблеми з будь-яким із них можуть спричинити пошкодження легень.

Відомо, що ознаки та симптоми генетично детермінованої дисфункції сурфактанту можуть відрізнятися за ступенем тяжкості. Найважча форма цього стану викликає РДС у новонароджених. У хворих дітей розвивається важка дихальна недостатність і гіпоксія, що призводить до ураження головного мозку та інших органів дитини. Менш важкі форми дисфункції сурфактанту викликають поступовий розвиток дихальної недостатності у дітей. Ознаки та симптоми легких форм включають аномальне тахіпное, гіпоксемію та затримку розвитку. Дефіцит білка SP-B, згідно з літературними джерелами, зустрічається в 1 дитини на мільйон новонароджених у всьому світі. Це аутосомно-рецесивне захворювання з несприятливим прогнозом, яке для успішного лікування вимагає трансплантації легень. Поширеність дисфункції сурфактанту внаслідок інших генетичних факторів не досліджувалася. Також невідомий вплив генетично детермінованої функціональної недостатності сурфактанту на клінічні прояви та перебіг дихальної недостатності при COVID-19.

Між тим, існує кілька типів дисфункції сур-

фактанту, які викликані генетичним поліморфізмом. Таким чином, дисфункція SP-C і дефіцит ABCA3 мають ознаки та симптоми, які варіюють від легких до важких. Кожен із цих генів бере участь у виробництві та виведенні сурфактанту. Фосфоліпіди та білки, що входять до його складу, упаковані в клітинні структури, відомі як ламели. У них, у свою чергу, відбувається переробка білків сурфактанту, яка необхідна для набуття ними функціональності, потім сурфактант вивільняється з клітин легенів. Ці два білки допомагають поширювати сурфактант по поверхні легеневої тканини і сприяють зниженню поверхневого натягу. Крім того, SP-B відіграє роль у формуванні пластинчастих тіл.

Мутації в гені SFTPC (8-а хромосома) є домінантним станом, який призводить до зниження або відсутності зрілого SP-C і накопичення аномальних форм SP-C. Неясно, що саме викликає ознаки та симптоми дисфункції SP-C. Відсутність зрілого SP-C може призвести до аномального складу сурфактанту та погіршення його функціональної здатності. Крім того, дослідження показують, що аномально упаковані білки SP-C утворюють неправильну тривимірну форму і накопичуються всередині легеневої клітини, що в свою чергу провокує активацію імунної відповіді та загибель клітин.

Ген ABCA3 програмує створення білка, який знаходиться в мембрані, що оточує пластинчасті тіла. Білок ABCA3 транспортує фосфоліпіди в пластинчасті тільця, а також бере участь в їх формуванні. Мутації в гені ABCA3 (16 хромосома) призводять до зниження або відсутності функції сурфактанту, оскільки зменшується транспорт фосфоліпідів. Крім того, порушується формування пластинчастого тіла, що зумовлює утворення аномальних SP-B і SP-C [30-32].

Мутації в гені TTF1 (14-та хромосома, аутосомно-домінантний стан) можуть викликати хронічні проблеми з диханням, знижену роботу щитовидної залози, неврологічні розлади. Ці мутації, як правило, виникають спонтанно і не передаються у спадок.

Середній час початку клініки РДС при COVID-19 становить 8-14 днів [33]. РДС, спричинений COVID-19, є передбачуваним важким ускладненням, що вимагає ранньої діагностики та належного лікування. Як зазначалося, порушення коагуляції також є одним із найчастіших компонентів патофізіологічних змін при COVID-19 [34]. У летальних випадках спостерігається дифузний тромбоз мікросудин, що вказує на тромботичну мікроангіопатію. Це пояснює деякі нетипові або несподівані легеневі знахідки, такі як легенева вазодилатація на комп'ютерній томограмі та епізоди плеврального болю. Легенева вазодилатація рідко діагностується при звичайному ГРДС і майже завжди при COVID-19 [35].

Замісна терапія сурфактантом може бути альтернативою в лікуванні пацієнтів із COVID-19-асоційованим ураженням легенів, існує ряд досліджень, які доводять ефективність такої терапії при інших інфекціях [36-38]. Виявлення дефіциту сурфактанту як основної причини неонатального РДС у передчасно народжених дітей стало осно-

вою для успішного лікування із застосуванням інтратрахеального введення легеневого сурфактанту. Перше покоління клінічних препаратів сурфактантів, виготовлених з легенів великої рогатої худоби та свиней, складалося з поверхнево-активних ліпідів і протеїнів В і С (SP-B і SP-C). Застосування цих препаратів дозволило значно знизити смертність від неонатального РДС.

Застосування екзогенного сурфактанту пацієнтам, які не входять до когорти новонароджених, потребує подальших досліджень для встановлення режиму та розміру доз [39], але може покращити стан пацієнтів із індукованим COVID-19 РДС.

Близько 10% усіх інтерстиціальних захворювань легенів у дітей супроводжуються дефіцитом сурфактанту. Клінічні прояви, ефективність лікування та прогноз варіюють, залежно від тяжкості дефіциту. Новонароджені з незрозумілою дихальною недостатністю та діти старшого віку з ідіопатичними хронічними захворюваннями легенів, особливо ті, у кого в сімейному анамнезі є дихальна недостатність, повинні бути обстежені на дефіцит сурфактантних білків. Постає питання про необхідність такої оцінки у дітей із тяжким РДС під час COVID-19, що могло б сприяти впровадженню нових методів у клінічну стратегію ведення педіатричних пацієнтів, зокрема застосування замісної терапії сурфактантом.

Сурфактант відіграє важливу роль у вродженому імунітеті проти респіраторних вірусних інфекцій. Ряд досліджень показує, що поліморфізм білка сурфактанту пов'язаний із тяжкістю захворювань легенів, таких як респіраторно-синцитіальний вірус, туберкульоз і РДС. Оскільки існує значна гетерогенність у проявах інфекції COVID-19 від безсимптомних пацієнтів до важких з РДС, враховуючи зареєстровані випадки смерті та ускладнений перебіг із дихальною недостатністю в одній родині, можна припустити, що генетичний детермінізм відіграє важливу роль у тяжкості цієї інфекції.

Поглиблений аналіз генетичної регуляції патогенетичних розладів, викликаних SARS-CoV-2, може допомогти в розробці нових методів лікування. З попереднього пояснення зрозуміло, що зниження концентрації або зміна типу легеневого сурфактанту може бути основним фактором ризику важкої форми COVID-19. Деякі дослідники пропонують профілактику та терапію, яка базується на застосуванні сурфактантів для боротьби з гострим ураженням легень [40-42].

Існує кілька типів екзогенних поверхнево-активних речовин, які використовуються в усьому світі для зменшення пошкодження легенів від COVID-19 і відновлення дихальної функції.

Згідно з одним дослідженням, екзогенний сурфактант покращує оксигенацію та відновлює функцію легенів, а тому може використовуватися для профілактики пневмонії COVID-19. Є припущення, що після поширення він потрапляє в легеневі альвеоли, де зустрічається з вірусом. Молекули сурфактанту взаємодіють зі спайковими глікопротеїнами вірусу в альвеолярному просторі, руйнуючи їх.

Було проведене клінічне дослідження терапії екзогенним сурфактантом, створеним на осно-

ві ліпідів великої рогатої худоби, у пацієнтів із COVID-19 (LESSCOVID) [43]. Цей тваринний легеневи сурфактант є ліпідним екстрактом, який містить 3% нейтральних ліпідів, головним чином діацилгліцерину та холестерину. Він також має вміст фосфоліпідів 97%. Інший природний легеневи сурфактант (бовактант) синтезується однією компанією в Німеччині з легень великої рогатої худоби. Він складається з полярних ліпідів з 41,7 мг/мл фосфоліпідів і приблизно 1% специфічних низькомолекулярних білків SP-B і SP-C. Зараз цей сурфактант використовується як альтернативний варіант лікування COVID-19 через його потенційну терапевтичну цінність [44].

COVSurf, варіант інгаляційного сурфактанту, був представлений як потенційний варіант лікування для пацієнтів із COVID-19 із середньою та важкою формами [45].

Останні дослідження повідомляють, що добре відомий порактант альфа, апірогенний, стерильний легеневи сурфактант, можна використовувати для лікування COVID-19. Він складається переважно з низькомолекулярних гідрофобних білків SP-B і SP-C, виділених з природного сурфактанту свиней. До його складу також входять полярні ліпіди, переважно фосфоліпіди [46]. Введення цього сурфактанту знижує смертність і тривалість ШВЛ у пацієнтів.

Сурфактант KL4 (люцинактант), який ефективно імітує деякі функціональні властивості SP-B, зазвичай складається з 1-пальмітоїл-2-олеїл-фосфатидилгліцерину, пальмітинової кислоти. Його використовували в клінічних випробуваннях у пацієнтів з COVID-19. Доклінічні дослідження KL4 показали, що він також має інші корисні характеристики, такі як модуляція запального процесу, відсутність імуногенності та антимікробні властивості [47].

Сурфактант CHF5633 – це штучний сурфактант, який складається з двох білків сурфактантів: SP-B (0,2%) і SP-C (1,5%), що збільшує ймовірність позитивного ефекту при терапії захворювань легень, включаючи COVID-19 [48].

Було також показано, що екзогенні сурфактанти мають протизапальні властивості і, як наслідок, знижують секрецію IL-1, IL-6, IL-7 та TNF- $\alpha$  тощо. Після їх використання експресія прозапальних цитокінів знижується, що сприяє ефективному відновленню пошкоджених альвеол і запобігає прогресуванню дихальної недостатності. Такі фосфоліпіди, як пальмітоїл-олеїл-фосфатидилгліцерин і фосфатидилінозит, використовуються для зменшення секреції цих прозапальних цитокінів [47, 48].

Фосфатидилгліцерин є значною частиною легеневого сурфактанту і він відіграє певну роль у підтримці поверхневого натягу легень. У хворих на РДС підвищується активність секреторної фосфоліпази A2, яка руйнує фосфоліпіди шляхом

гідролізу. Завдяки протизапальній дії фосфатидилгліцерин можна використовувати для запобігання експресії компонентів інтерлейкінів. Bollag та ін. рекомендували використовувати сурфактант на основі фосфатидилгліцерину для покращення функції легень у хворих на COVID-19 [49, 50].

Ми вважаємо, що замісна терапія сурфактантом може бути потенційно корисною, а іноді й рятувати життя при COVID-19. Кілька публікацій пропонували використовувати сурфактант для лікування пацієнтів з COVID-19 через його противірусні та протизапальні властивості [51]. Найбільшу антимікробну активність мають гліколіпідні та ліпопептидні біосурфактанти. Використання екзогенних сурфактантів було запропоновано Smith та Subramaniam та ін. Існує гіпотеза, що сурфактант взаємодіє з ліпідною мембраною і порушує її структуру через свою амфифільність. Після руйнування вірусу ліпідні частини та глікопротеїни адгезії поміщаються в міцели, утворені сурфактантом, і вірулентність, зрештою, втрачається. Завдяки властивості утворювати міцели, екзогенні сурфактанти також можна використовувати для доставки ліків проти COVID-19 [51,52].

Автори статті мали досвід використання замісної терапії сурфактантом у дітей із тяжким перебігом COVID-19, як життєво рятувального заходу. До прикладу, наведено відповідний клінічний випадок у 6-місячної дитини [53].

Було доведено, що через низку механізмів, у тому числі, шляхом модифікації експресії генів, COVID-19 призводить до дисфункції сурфактанту та розвитку важкого РДС. Особливо небезпечним цей стан може бути для дітей з хронічними захворюваннями легень, вродженими вадами розвитку, раніше не діагностованими генетичними дефектами в системі продукції сурфактанту. Проте своєчасне застосування замісної терапії сурфактантом може запобігти одному з найстрашніших ускладнень ШВЛ – синдрому витоку повітря. Залишається відкритим питання дозування екзогенних сурфактантів у когорті дітей раннього та старшого віку, вибору конкретного ефективного препарату з різноманіття, яке сьогодні пропонує фармацевтична промисловість. Важливо відзначити, що можлива комбінація замісної терапії сурфактантом і неінвазивної ШВЛ.

Ми очікуємо, що наукове співтовариство приділятиме більше уваги цьому перспективному терапевтичному напрямку, а фундаментальні дослідження екзогенних поверхнево-активних речовин можуть бути впровадженими у медичну практику.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування:** самофінансування

## Література

1. Worldometer. COVID-19 Coronavirus/death toll [Internet]. [updated 2022 Aug 2, cited 2022 aug 2] Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-toll/>
2. Unicef. Unicef data:Monitoring the situation of children and women. Child mortality and COVID-19. [Internet] [updated 2022 Jun, cited 2022 Aug 2] Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19/>
3. Ghati A, Dam P, Tasdemir D, Kati A, Sellami H, Sezgin GC, Ildiz N, Franco OL, Mandal AK, Ocsy I. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. CURR. Opin. Colloid Interface Sci. 2021;51:101413. 10.1016/j.cocis.2020.101413

4. Islam ABMMK, Khan MA. Lung transcriptome of a COVID-19 patient and systems biology predictions suggest impaired surfactant production which may be druggable by surfactant therapy. *Sci Rep.* 2020 Nov 10;10(1):19395. doi: 10.1038/s41598-020-76404-8.
5. Zhu C, He G, Yin Q, Zeng L, Ye X, Shi Y, Xu W. Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *J Med Virol.* 2021 Oct; 93(10):5729-5741. doi: 10.1002/jmv.27132.
6. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020 Jul 13;24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
7. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 May;40(5):905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
8. Tian S, Xiong Y, Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33:1007–14. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020 Jul 10;11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708. PMID: 32754163; PMCID: PMC7365923.
11. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Mar;1831(3):612-25. doi: 10.1016/j.bbali.2012.09.010.
12. Cooney AL, Wambach JA, Sinn PL and McCray PB (2022) Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Front. Genome Ed.* 3:785829. doi: 10.3389/fgeed.2021.785829
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
14. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.
15. Ye Z, Zhang Y, Wang Y. et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020; 30:4381–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>
16. Walther F, Gordon LM, Waring AJ. Advances in synthetic lung surfactant protein technology. *Expert review of respiratory medicine.* 2019; 13(6):499-501. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1589372>
17. Skokic F, Hudic I, Hotic N et al. Surfactant replacement therapy in influenza A H1N1. The Pediatric infectious disease journal. 2010; 29 (4): 387. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181cf2eaa>;
18. Czyzewski AM, McCaig LM, Dohm MT et al. Effective in vivo treatment of acute lung injury with helical, amphipathic peptoid mimics of pulmonary surfactant proteins. *Sci Rep.* 2018. 8:6795. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25009-3>
19. Cattel F, Giordano S, Bertiond C et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2021;1: 288. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103645>.
20. Islam ABMMK, Khan MA. Lung transcriptome of a COVID-19 patient and systems biology predictions suggest impaired surfactant production which may be druggable by surfactant therapy. *Sci Rep.* 2020 Nov 10;10(1):19395. doi: 10.1038/s41598-020-76404-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173052/#:~:text=Network%20analyses%20suggest%20that%20SARS,NDUFAF5%2C%20and%20SAMM5%20through%20NSP12>
21. Lawson Health Research Institute. London's Exogenous Surfactant Study for COVID19 (LESSCOVID). [Internet] Clinical trials.gov. US National library of medicine. [updated 2021 Nov11, cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04375735>
22. Davidson, WJ, Dorscheid D, Spragg R, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis, *Crit. Care.* 2006;10. DOI:10.1186/cc4851
23. Dushianthan A, Clark H, Madsen J, Mogg R, Matthews L, Berry L, de la Serna JB, Batchelor J, Brealey D, Hussell T, Porter J, Djukanovic R, Feelisch M, Postle A, Grocott MPW. Nebulised surfactant for the treatment of severe COVID-19 in adults (COV-Surf): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Dec 10;21(1):1014. doi: 10.1186/s13063-020-04944-5.
24. Ruaro B, Confalonieri P, Pozzan R, Tavano S, Mondini L, Baratella E, Pagnin A, Lerda S, Geri P, Biolo M et al. Severe COVID-19 ARDS Treated by Bronchoalveolar Lavage with Diluted Exogenous Pulmonary Surfactant as Salvage Therapy: In Pursuit of the Holy Grail? *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3577. <https://doi.org/10.3390/jcm11133577>
25. Windtree Therapeutics. Windtree Announces Results from Its Phase 2 Study of Lucinactant for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Lung Injury [Internet] [Updated 2022, March 22, cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2022/03/22/2407470/0/en/Windtree-Announces-Results-from-Its-Phase-2-Study-of-Lucinactant-for-COVID-19-Associated-Acute-Respiratory-Distress-Syndrome-ARDS-and-Lung-Injury.html>
26. Rahaman S, Chowdhury B, Acharjee A, Singh B, Saha B. Surfactant-based therapy against COVID-19: A review. *Tenside Surfactants Detergents.* 2021. 58(6), 410-15. <https://doi.org/10.1515/tsd-2021-2382>
27. Han S, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defence against pulmonary infections. *Ann. Am. Thoarc. Soc.* 2015; 12:765-74. DOI 10.1513/AnnalsATS. 201411 –507FR. DOI:10.1513/AnnalsATS
28. Bollag WB, Gonzales JN. Phosphatidylglycerol and surfactant: A potential treatment for COVID-19? *Med. Hypothesis.* 2020;144:110277. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110277
29. Subramaniam MD, Venkatesan D, Mahalaxmi I, Subbarayan S, Vivekanandhan G, Ayan R, Narayanasamy A, Kamalakannan S, Gopalakrishnan AV, Ravimickam T, Nachimuthu SK, Vellingiri B. Biosurfactants and anti-inflammatory activity: A potential new approach towards COVID-19. *Current Opinion in Environmental Science & Health.* 2020; 17:72-81. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2020.09.002>.
30. Smith ML, Gandolfi S, Coshall PM, Rahman PKSM. Biosurfactants: A COVID-19 perspective. *Front. Microbiol.* 2020;11:1341. DOI:10.3389/fmicb.2020.0134110.3389/fmicb.2020.01341
31. Pokhylko VI, Cherniavska YuI, Rossokha ZI, Medvedieva NL, Popova OF. Clinichniy vypadok tiazkoi koronavirusnoi infektsii u dytyny 6-misiachnogo viku. [Clinical case of severe coronavirus infection in 6 months old child]. *Modern pediatrics. Ukraine.* 2021;5(117): 77-81. (In Ukrainian)

## THE OUTLOOKS FOR THE SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY OF COVID-19 INDUCED RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN CHILDREN

*Yu.I. Chernyavska, V.I. Pokhylko, Z.I. Rossokha, S.M. Tsvirenko, N.I. Hasiuk*

**Yu.I. Chernyavska, V.I. Pokhylko, Z.I. Rossokha, S.M. Tsvirenko, N.I. Hasiuk**

### Summary

Nearly 6.5 million people have died worldwide from the COVID-19 pandemic. Improvement of pediatric patients survival depends on the continued provision of basic health services to women and children all over the world. The world scientific community must start more scientific clinical investigations and receive more data in order to know the impact of COVID-19 on children's health and mortality, and to ensure that children and adolescents do not die from preventable events.

Such trends in the spread of morbidity and mortality from COVID-19 require an interdisciplinary approach as soon as possible to further contain the spread of the disease and prevent complications in order to improve the quality of life. Insufficiently studied molecular changes in lung morpho-biology due to the action of COVID-19 complicate its clinical treatment. An in-depth genetic mechanisms investigation during pathogenetic disorders caused by virus can help in the development of new treatment methods, in particular, the use of surfactant drugs as a component of basic therapy. Recently, it became known that COVID-19-associated lung damage is characterized by typical pathophysiological changes for RDS. Diffuse alveolar damage occurs due to edema of the interstitium, the formation of hyaline membranes, as well as the proliferation of fibroblasts at the stage of recovery. When COVID-19 affects the lungs, surfactant synthesis is dysregulated, as viral proteins suppress the expression of regulatory genes. Changes during the reparation process also lead to loss of surfactant function. Surfactant replacement therapy can be an alternative in the treatment of patients with COVID-19-associated lung damage, there are a number of studies that prove the effectiveness of such therapy in other infections. COVID-19 can be especially dangerous for children with chronic lung disease, congenital malformations, previously undiagnosed genetic defects in the surfactant production system. However, timely use of surfactant replacement therapy can prevent one of the worst complications during mechanical ventilation - air leakage syndrome.

**Key words:** COVID-19; Children; COVID-19-induced RDS; Surfactant Dysfunction; Surfactant Replacement Therapy.

### Контактна інформація:

**Контактні дані:** Чернявська Ю.І. - к.м.н., доцент кафедри педіатрії №1 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна  
**e-mail:** ycherniavska32@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0002-4522-7538  
**Scopus ID:** 57031925700

**Похилько В.І.** – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна.  
**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>  
**Researcher ID:** H-6284-2017  
**Scopus Author ID:** 16245511700

**Россоха З.І.** - к.м.н., директор ДУ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна  
**e-mail:** zoiroh071@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0002-4767-7364  
**Scopus ID:** 36621241300  
**Researcher ID:** C-8783-2019

**Цвіренко С.М.** - к.м.н., доцент, завідувач кафедри педіатрії №1 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна  
**e-mail:** elajsa@ukr.net  
**ORCID:** 0000-0002-2304-9136  
**Scopus ID:** 6602431937

**Гасюк Н.І.** - к.м.н., доцент кафедри педіатрії №1 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна  
**e-mail:** gasyukn7@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0001-5387-317X  
**Scopus ID:** 57195949522

© Ю.І.Чернявська, В.І.Похилько, З.І.Россоха,  
С.М.Цвіренко, Н.І.Гасюк, 2022

### Contact Information:

**Yu. Chernyavska** - Ph.D., Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine  
**e-mail:** ycherniavska32@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0002-4522-7538  
**Scopus ID:** 57031925700

**V. Pokhylko** - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.  
**e-mail:** v.i.pokhylko@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>  
**Researcher ID:** H-6284-2017  
**Scopus Author ID:** 16245511700

**Z. Rossokha** - PhD, Director of the State Institution «Reference Center of Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
**e-mail:** zoiroh071@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0002-4767-7364  
**Researcher ID:** C-8783-2019  
**Scopus ID:** 36621241300

**S. Tsvirenko** - Ph.D., Associate Professor, Head of Department of Pediatrics No. 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine  
**e-mail:** elajsa@ukr.net  
**ORCID:** 0000-0002-2304-9136  
**Scopus ID:** 6602431937

**N. Hasiuk** - PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No. 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine  
**e-mail:** gasyukn7@gmail.com  
**ORCID:** 0000-0001-5387-317X  
**Scopus ID:** 57195949522

© Yu.I. Chernyavska, V.I. Pokhylko, Z.I. Rossokha,  
S.M. Tsvirenko, N.I. Hasiuk, 2022

Надійшло до редакції 06.06.2022 р.  
Підписано до друку 17.08.2022 р.

